

[総説]

脂 質 自 動 酸 化 機 構 の 研 究 —未解決の基本的問題への挑戦—

森田 牧朗

キーワード：脂質、自動酸化、自動触媒、ヒドロペルオキシド、アルデヒド

Study on Mechanism of Lipid Autoxidation —Challenge to Unsolved Fundamental Problems—

Makio Morita, Ph.D.

Abstract

The author's lifework concerning the mechanism of lipid autoxidation is reviewed. The first subject is the reexamination of a hypothesis of hydroperoxide autocatalyst: the author showed that hydroperoxide was not the main autocatalyst and has pursued autocatalytic materials other than hydroperoxide. The second subject is the reevaluation of a precursor role of hydroperoxide to aldehydes: the author showed that hydroperoxide did not play an important precursor role in forming aldehydes under usual conditions. The third subject is the elucidation of unknown parts of the mechanism forming radicals from hydroperoxide in the presence of transition metals, but remained being unsolved.

Key words : lipids, autoxidation, autocatalyst, hydroperoxide, aldehyde

要旨

著者の脂質自動酸化機構に関するライフワークの総説である。第1の主題は、ヒドロペルオキシド自動触媒仮説の再検討であり、ヒドロペルオキシドは自動触媒の主体ではないことを示し、それにかわる自動触媒を追跡している。第2の主題は、アルデヒド類の生成機構としてのヒドロペルオキシド前駆体説の再検討であり、ヒドロペルオキシドは通常の条件ではアルデヒド類前駆体としてあまり大きな役割を演じていないことを示した。第3の主題は、ヒドロペルオキシドに遷移金属が働いてラジカルを生成する機構の、未知の部分の解明である

が、これは未解決のままに残された。

本稿では、著者がライフワークとして研究して来た内容を簡単に解説する。著者の専門は脂質の自動酸化で、食品化学の重要な一分野である。著者は、上記の管理栄養士養成学科で食品学と食品学実験を担当している。食品学とは食品の科学で、栄養士が献立を作ったり食事指導を行ったりする上での学問的基礎となるものである。食品は栄養素を含んでいる。また味、香り、色、口当り等も大事である。さらに近頃は、体調を整えたり病気に罹りにくくする、いわゆる機能性成分が大きな関心を集めている。

森田牧朗 新潟医療福祉大学 医療技術学部 健康栄養学科

[連絡先] 〒950-3198 新潟市島見町1398番地
TEL : 025-257-4416
E-mail : morita@nuhw.ac.jp

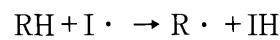
これらいずれも食品の成分の問題であるから、食品の化学が食品学の中心となっていることは、ご理解いただけることと思う。

脂質とは生物体の油の学問的な呼び方である。食用油や揚げ煎餅は古くなると臭くなる。あれが脂質の自動酸化の身近な例として挙げられよう。脂質の自動酸化は食品の加工や貯蔵中の変質の大きな原因で、著者が研究を始めた三十数年前には、このテーマは主として食品化学の分野で関心が持たれるに留まっていた。しかしここ二十年ほど、動脈硬化、糖尿病、癌などの疾病の発生や細胞の老化をひきおこす重要な要因として、活性酸素やフリーラジカル（遊離基）の役割が分かってきて、その一翼を担う体内の脂質の自動酸化が、医学や健康科学の分野からも大きな関心を集めるようになってきている。

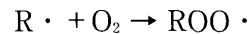
現在花盛りの研究は、人体の組織や細胞の悪い変化に脂質の自動酸化がどのように関わっているかと云うような立場のものであるが、著者は自動酸化がどのような仕組みで進んでいるかと云う、もっと基礎的なことをずっと研究して来た。著者の研究を理解していただくために、その出発点の今までに分かって来たメカニズムを、ここでまず簡単に説明しておこう。

脂質は脂肪酸を主要な構成成分とした物質である。脂肪酸の分子の大部分（85%位）は炭化水素の構造をしていて、脂質の自動酸化は炭化水素の自動酸化の一例として理解されている。さて炭化水素とは、炭素の原子が連なって骨格を作り、それぞれの炭素原子に水素の原子がくっついた形の分子のものである。分子中の原子と原子は、それらに含まれる電子2個が対になって結合手を作り結びついている。2つの原子の間の結合手が切れたとき、電子が両方の原子に1個ずつ付いた状態になることがある。このように、結合手があるべきところに電

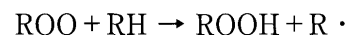
子が1個だけ付いている状態のものをフリーラジカル（遊離基）、あるいは単にラジカルと云って、非常に不安定で他の物質と反応し易い（生体の中では、細胞や組織を損傷する活性が高い）ものとなる。炭化水素の自動酸化では、まず炭素の連なったものに結合している水素原子の1つが、別のラジカルと結合することによって炭素原子との結合が切れ（水素がラジカルに引抜かれ）、残った炭素原子の所がラジカルになることから始まる。



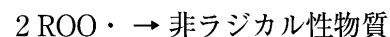
これをイニシエーション（開始反応）と云う。RHは炭化水素の引抜かれる水素原子と他の部分をHとRとで表わし、I \cdot はそれを引抜く別のラジカルを表わしている。 \cdot は、そこにあるべき結合手が切れて1個の電子すなわちラジカルになっていることを示す。R \cdot はラジカルだから反応性が高く、直ちに酸素分子O $_2$ と結合しROO \cdot （ペルオキシラジカル）となる。



ROO \cdot は次に別の炭化水素分子RHから水素を引抜き、ROOH（ヒドロペルオキシド）になり、RHはR \cdot を生じる。



R \cdot は一つ前の式に戻り、これを繰り返すことによって最初系内に入って来た一個のラジカルが多くの炭化水素分子をヒドロペルオキシドに変える（ラジカル連鎖反応）。この過程をプロパゲーション（増殖反応）と呼ぶ。この繰り返しは、無限に続くわけではなく（通常数十回）、次式などのラジカルが消滅する過程、ターミネーション（停止反応）で終わる。



このようなメカニズムが提出されたのは、1930年代の後半から1940年代にかけての随分昔で、脂質を含めて自動酸化の研究はその後大変な進歩を遂げた。しかしイニシ

エーションについては、上に挙げたラジカルI・がどのようなメカニズムで生じているか、未だに本当のところは分かっていない。そして実はイニシエーションの機構が分からないと、自動酸化の速さがどのように決まるのかは分からないのである。そのことを説明しよう。イニシエーションはラジカルが系内に新たに生じること、ターミネーションはラジカルが系内から消滅することだが、この両者と酸化の速さはどのような関係にあるのだろうか。これは、底に小さな穴があいたバケツに、水道で水を入れる問題（小学校高学年の算数や、中学校の代数の最初で出るもの）と良く似ている。蛇口を大きく開けば、水位は上がって来るが、底の穴から出る水の速が増し、ある深さで釣り合う。蛇口から入って来るのがイニシエーション、底の穴から出て行くのがターミネーション、水位が酸化の速さにたとえられる。この類推で考えれば、蛇口が大きく開かれる——つまりイニシエーションのレベルが上がれば、水位が上がる——つまり酸化は速くなり、底の穴が大きい——つまりターミネーションが起りやすければ、水位は下がる——つまり酸化は遅くなる。ちなみに、酸化の抑制では抗酸化性の研究が目覚ましく進んでいるが、抗酸化性の物質とはラジカルを消滅させる反応を起こすものつまり、ターミネーションを増大させて酸化の速さを低下させるものである。一方イニシエーションの仕組みについては、今なお未解決なのだということを強調しておこう。

ただ、有力な仮説として、ヒドロペルオキシド自動触媒説と云うのがある。先に述べた連鎖反応のメカニズムとほとんど同じくらい古い時期に提出されたものである。これは、ヒドロペルオキシドROOHが分解してラジカルを生じそれがイニシエーションに働くと云うものである。一般に自動酸

化は最初遅く、酸化が進行するに従って酸化の速度が増大していく。この経過を、生成物であるヒドロペルオキシドが蓄積する程、それから生じるイニシエーションに働くラジカルが増えるためであるとして、この説はうまく説明できる。その後の大部分の研究者達は、ヒドロペルオキシド自動触媒説は多分間違いないものと信じて来た。そして、あまり古くからそう云われて来ているためか、現在の現役の研究者達のほとんどの人は確定した機構だと思いこんでいるようである。そのような人達には、イニシエーションの機構が現在に至るも未解明だという認識がないわけである。

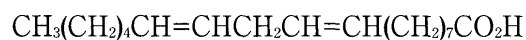
著者のライフワークとする研究テーマの1つは、この「ヒドロペルオキシド自動触媒説」の再検討である。1970年頃、著者が前任校日本女子大に行く少し前の東大農学部で研究をしていた時期、リノール酸メチルと云う物質の自動酸化生成物を調べていたところ、ヒドロペルオキシド以外の少量生成物の中に、むしろ酸化を促進するものがあるらしいことを見つけた。ちなみにリノール酸は脂質中の酸化を受ける不飽和脂肪酸の代表的なもので、そのエステルであるリノール酸メチルはモデル物質として研究に最も良く使われているものである。そしてその後数年の間に、これに関する報告を数報出した¹⁻³⁾。しかし「ヒドロペルオキシド自動触媒説」を間違いないだろうと思っている研究者が圧倒的多数派で、それに疑問を持った研究者は、著者の他知の限りではHiattらのグループだけであった。なおHiattはヒドロペルオキシドの分解反応を精力的に研究していた研究者である。この数報は、現象的ないわば状況証拠的なもので、多数派の先入観を変えさせることはできなかった。その後著者は決定的な証拠を得ようと三十年にわたって断続的に研究を続けて来た。この強固な先入観を変えさせ

るには、ヒドロペルオキシドにかわる強力な自動触媒性の物質を取り出して実際に見せることが必要である。しかしこれは大変難しい問題で、残念ながら未だ成功していない。幸い現所属に移っても実験研究を続けられる環境を頂けたので、「ヒドロペルオキシド自動触媒説」を覆えす決定的証拠を得るために、研究者人生の最後まで頑張りたいと思っている。

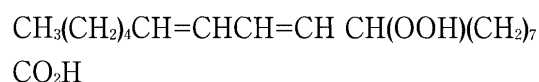
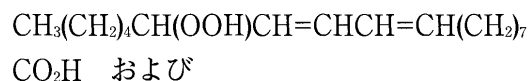
もう一つの著者の大きな研究テーマは、脂質自動酸化でのアルデヒド類の生成機構であった。最初に身近な例として古くなった食用油や揚げ煎餅の臭いを挙げたが、あの臭いの主なものがアルデヒド類である。アルデヒド類は、以前は食品風味の劣化の原因物質としてだけ関心を持たれていたが、近ごろは体内のタンパク質や核酸と反応することで脂質酸化による障害の重要な部分を担っていることが分かってきた。著者はリノール酸からのアルデヒド生成を調べたが、それは代表的な不飽和脂肪酸であるリノール酸について調べれば、脂質全般のこともほぼ推測できると考えられたからである。

まずここでも、著者の研究の背景の説明をしておこう。

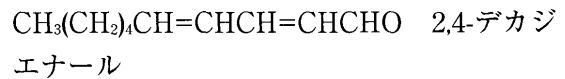
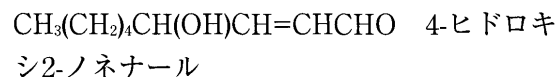
リノール酸の化学式は次のようである。



それから自動酸化で生じるヒドロペルオキシドは次のようである。



アルデヒド類は次のようである。



アルデヒド類のうち、4-ヒドロキシ2-ノネナール以外の4種は、酸化臭の成分で、一方4-ヒドロキシ2-ノネナールは、体内物質との反応性が高く毒性が強いことで知られている。これらを、リノール酸およびそのヒドロペルオキシドと化学式で比べて見よう。リノール酸あるいはそのヒドロペルオキシドの左端から、炭素6個分切れてヘキサナール、7個分切れて2-ヘプテナール、以下順10個分切れた2,4-デカジエナールまであることが分かる。

アルデヒド類は、ヒドロペルオキシドが二次的に分解してできると考えられていた。確かにヒドロペルオキシドを高温で分解すれば、これらのアルデヒド類が生じる。しかし実際の自動酸化は常温に近いところで進む場合が多く、またそのような条件が重要であるが、その時にもアルデヒド類はヒドロペルオキシドの分解でできているのかということに、著者は疑問を抱き調べてみた。これもやはり1970年頃、著者が脂質自動酸化の研究を始めた最初の頃である。リノール酸メチルの自動酸化生成物を調べて、ヒドロペルオキシド以外の少量成分の中にアルデヒド類を二次的に生成する力の強いものがあるということを見つけた。これは、自動触媒機構に関する前掲の報告の中に一緒に載せた²⁾。その後、アルデヒド類の前駆体を自動酸化生成物中から取り出してどういうものか明らかにしようといろいろ試みたが、これまた大変に難しい仕事であった。結果がでないまま年月が過ぎて行くうちに、ふと次のことに気付いた。常温に近い自動酸化条件の時、アルデヒド類のどのくらいの割合が、実際にヒドロペルオキシドの分解でできているのか、まだきっちり評価していなかったことをである。そこで、リノール酸材料にヒドロペルオキシドを混ぜて自

動酸化させ、リノール酸材料から生じたアルデヒド類と、混ぜたヒドロペルオキシドから生じたアルデヒド類とを区別して測って見た。方法は、ヒドロペルオキシドのメチル末端（前期化学式の左端）に安定同位元素の重水素を付けたものを合成して、ガスクロマトグラフマスマススペクトル法という機器分析を使って両方から生じたアルデヒド類を区別して定量したのである。アルデヒド類のうち、4-ヒドロキシ2-ノネナール以外の4種が調べられ、2,4-デカジエナールの1/3程度がヒドロペルオキシドの分解で生じているだけで、他の3種、ヘキサナール、2-ヘプテナール、2-オクテナールは、ほとんどヒドロペルオキシドから生成しないことが分かった^{4) 5)}。つまり、穏やかな条件の時は、2,4-デカジエナールの一部分を除いて、アルデヒド類の前駆体としてヒドロペルオキシドは働いていないことが明らかになった。なお、この話の書き出しに、「もう一つの著者の大きな研究テーマであった」と過去形で書いたが、それはアルデヒド類の前駆体を自動酸化生成物中から取り出すという難しい仕事を、残念ながら現在もう続けていないからである。

もう一つライフワークとしたテーマがあった。鉄や銅などの重金属は、脂質の自動酸化を促進するが、その仕組の主なところは、ヒドロペルオキシドが重金属と反応して、イニシエーションに働くラジカルを生じることだと考えられている。その機構の未解明の部分の明らかにすることである。生物体や食品中には、例えば、血液や肉の赤みが鉄を含むヘム色素であるなど、鉄や銅などの重金属が含まれる。ヒドロペルオキシドは微量の重金属が共存すると、ラジカルを生成しながら分解する。鉄や銅は遷移金属と云って、鉄の場合は2価と3価、銅の場合は1価と2価の陽イオンの形がある。鉄の例で示した次の式を見てほしい。



2価の鉄が3価になる時、ヒドロペルオキシドに電子1個与えてラジカルをつくる（銅では1価から2価になる時）。3価の鉄が2価に戻る時、ヒドロペルオキシドから電子1個奪ってラジカルを作る反応も知られている。



条件によっては、この2つの反応が実際にうまく起こって、鉄の場合1個のイオンが2価と3価を行き来しながら多数のラジカルを作ることができる。しかし著者の見解では、生物体や食品の条件では後の反応はほとんど起こらず、3価の鉄を2価に（銅の場合は2価を1価に）戻す未知の反応が存在しなければならない。その反応は、脂質自動酸化生成物中の多分還元力の強い微量成分が関与しているはずで、著者はそれをずっと見つけようと手掛かりを探して来た。そのために、ヒドロペルオキシドをこれらの重金属の存在下に分解して、生成物をいろいろ調べて来た。残念ながら、この反応の手掛かりはついに見つけられなかったが、副産物としていくつか論文を書いている。

以上が、著者の大きな研究テーマである。さて、これらのテーマは実は基本的な大問題で、しかも長年難しいので放っておかれた（脂質自動酸化の研究の目覚ましい発展も、裏返せば、それを棚上げにして発展できるところで発展してきた）ものばかりである。前任校では長い間ドクターコースがなかったのいいことにして、著者は気楽に脂質自動酸化の分野のゲリラ的研究者を自認してやって来た。しかし、こんなテーマでは、報告は5年、10年に1報しか書けない。それで、著者のほとんどの報告は、これらの研究の過程でちょっと見つかった副産物である。それらは取りとめがないので、紹介は割愛させていただく。新潟医療福祉

大学に籍を置かせていただける間に、基本的な大問題についての報告を是非とももう1報まとめたいと念じている。

文献

- 1) Morita.M et al : Metal-requiring and Non-Metal-requiring Catalysts in the Autoxidation of Methyl Linoleate, J.Am.Oil Chem.Soc.,53 : pp487 – 488, 1976.
- 2) Morita.M, Fujimaki.M : Minor Peroxide Components as Catalysts and Precursors to Monocarbonyls in the Autoxidation of Methyl Linoleate, J.Agr.Food Chem.,21: pp860 – 863, 1973.
- 3) Morita.M, Fujimaki.M : Non-hydroperoxy-type Peroxides as Autocatalysts of Lipid Autoxidation, Agr. Biol. Chem., 37 : pp1213 – 1214, 1973.
- 4) Morita.M, Tokita.M : Courses of aldehyde formation during linoleate autoxidation and some information about precursors and mechanism, Chem. Physics Lipids, 66 : pp13-22, 1993.
- 5) Morita.M, Tokita.M : Evaluation of the role of hydroperoxides in the formation of aldehydes during linoleate autoxidation, Chem.Physics Lipids, 56 : pp209 – 215, 1990.